

Канд. мед. наук. С.В.Панько, доц. А.С.Карпицкий,
проф. В.В.Аничкин, проф. И.Н.Гришин, докт. биол. наук А.В.Санин,
А.А.Лызиков

АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТРАХЕИ С НАПРАВЛЕННЫМ ТРАНСПОРТОМ ИММУНОСУПРЕССАНТОВ

Витебский филиал НИИ радиационной медицины (директор - д.м.н. С.В.Жаворонок),
Витебский мединститут (ректор- проф. М.Г.Сачек), Белорусский институт
усовершенствования врачей (ректор- проф. А.В.Рущкий), НИИ эпидемиологии и
микробиологии РАМН им.Н.Ф.Гамалеи (директор - академик РАМН С.В.Прозоровский)

Разработан способ пересадки трахеи, включающий фиксацию аутохрящника на питающей ножке к аллотрансплантату и одновременное введение в сальник пролонгированных форм препаратов, обеспечивающий длительное ингибирование реакции отторжения при однократном введении субтерапевтических доз иммуносупрессантов циклоспорина А и FK-506.

Оптимальным вариантом завершения циркулярной резекции трахеи и её бифуркации является наложение трахеального или трахеобронхиального анастомоза конец в конец [7;1;11] Однако возможности для циркулярного шва трахеи не беспредельны, и при значительном дефекте трахеальной трубки создание прямого анастомоза становится, не только невозможным, но и опасным[8]. Наиболее адекватным материалом для пластики циркулярных дефектов являются аутокани, и в особенности аутотрахея. Однако, её применение противопоказано при: тотальной трахеомалиации трахеи, необратимых изменениях в легких, вызванных длительным нарушением вентиляции, тяжелых сопутствующих патологиях.

При аллопластическом замещении обширных циркулярных дефектов трахеи различными трансплантатами Ф.Ф.Амиров [2], А. Spinazolla [17], Л.Ф.Копытов [4] наблюдали хорошие результаты только в ближайшем послеоперационном периоде. В дальнейшем нарастали процессы некроза, рассасывания, замещения хрящей фиброзной тканью, облитерация трансплантата, что приводило к гибели животных в сроки от 1 до 3-4 недель. Сформированная новая трахеальная трубка в результате отсутствия хрящевых колец теряла ригидность, упругость и, как правило, коллабировалась. По данным литературны результаты аллотрансплантации консервированной и неконсервированной трахеи также оказались малоутешительными. Положительные непосредственные результаты, как правило, заканчивались постепенным некрозом аллотрансплантата, рассасыванием и замещением хрящевых колец соединительной тканью.

Несмотря на многочисленные экспериментальные неудачи аллотрансплантации трахеи Rose и соавт. [6] впервые осуществлена в клинических условиях успешная аллопластика трахеи с сосудистым анастомозом больному с обширным стенозом шейного отдела трахеи Ю.Н.Левашов и соавт. [13] описали случай успешной аллотрансплантации грудного сегмента трахеи в клинике у 24-х летней пациентки с идиопатическим фиброзирующим медиастинитом, осложненным выраженным стенозом трахеи. Окутывание трансплантата и зон анастомозов большим сальником для улучшения кровоснабжения, проведение интенсивной иммуносупрессивной терапии, введение антитимусного глобулина и больших доз кортикостероидов позволили стабилизировать состояние больной и добиться эпителизации анастомозированных участков. На положительные результаты аллотрансплантации трахеи указывали А.И.Королев [5], K. Sesterhenn и соавт., [15]. Однако, в большинстве случаев подобные заканчивались рубцовым стенозированием трансплантата.

Основными факторами, оказывающими влияние на результаты аллопластики трахеи являются кровоснабжение трансплантата и гистологическая совместимость тканей [5].

Целью исследования явилась разработка способа аллотрансплантации трахеи, позволяющего использовать преимущества направленного транспорта лекарственных веществ.

Материалы и методы

Операция аллотрансплантации трахеи разработана на лабораторных белых крысах весом 150-170 граммов. В качестве носителя иммуносупрессанта использовались липосферы из полусинтетического полисахарида изготовленные по нашей технологии [14]. Степень выраженности реакции отторжения аллотрансплантата оценивалась морфометрически методом определения коэффициента стенозирования пересаженной трахеи в первый месяц послеоперационного периода. Серии эксперимента, группы ($n=$ по 10) и результаты, полученные в них, представлены в таблицах №1 и №2.

Результаты исследования

В ходе эксперимента была разработана техника операции *замещения циркулярного дефекта трахеи с оментопексией и депонированием в пряди большого сальника пролонгированной формы иммуносупрессанта*, включающая два этапа.

1-ый Этап "замещение циркулярного дефекта трахеи":

Под нембуталовым наркозом, из расчета 35 мг/кг веса реципиента, по срединной линии шеи производили продольное рассечение тканей до трахеи. После рассечения претрахеальной фасции и мобилизации шейного участка трахеи резецировали 8 трахеальных колец, после чего на введенном поэтапно в краниальную часть трахеи, аллотрансплантат и дистальный сегмент дыхательной трубки полимерном катетере, соответствующем её диаметру, (рис.1) проводили наложение анастомозов "конец в конец" трансплантата с краниальным и каудальным сегментами трахеи 5-6 узловыми швами атравматической иглой.

2-ой Этап - "Фиксация сальника с депо-формой иммуносупрессанта": Верхне-срединным разрезом вскрывали брюшную полость. Большой сальник выводили в рану и в него вводили липосферы с циклоспорином А или FK-506 в дозе 150 мг/кг и 30 мг/кг соответственно.

Через шейный разрез тупо формировали тоннель до лапаротомной раны, прядь сальника нетуго обвязывали толстой лигатурой и проводили на шею. После снятия лигатуры выполняли оментопексию к аллотрансплантату и зонам анастомозов с помощью шовных лигатур. Завершали операцию послойным ушиванием шейной и абдоминальной ран.

Из представленных морфометрических данных по выраженности процесса стенозирования трахеи в течение первых тридцати послеоперационных суток при введении циклоспорина А отчетливо видно (таблица 1), что как введение коммерческой формы препарата (группа №3, $33,50 \pm 2,92$), так и разработанной нами микрокапсулированной формы (группа №4, $45,51 \pm 4,15$) оказывает выраженный превентивный эффект на процесс раннего стенозирования аллотрансплантата по сравнению с контрольными группами №1 и №2 ($P < 0,01$). Операция-фиксация сальника на питающей ножке (группа №2, $63,50 \pm 2,13$) практически не оказывает никакого влияния ($P = 0,35$) на развитие раннего процесса стенозирования аллотрансплантата трахеи в сравнении с обычной операцией пластики шейного отдела трахеи аллотрансплантатом (группа №1, $64,98 \pm 3,17$). Несмотря на то, что ежедневное введение коммерческой формы иммуносупрессанта является мощным фактором (сила влияния фактора $h^2_{A1} = 45,10\%$, при сравнении групп №2 и №3 $P = 0,0011$), предупреждающим раннее стенозирование трансплантата, очевидным, однако, оказалось и влияние способа введения и формы иммуносупрессанта на данный показатель, так как по

данным дисперсионного факторного анализа (сравнение групп №3 и №4,) сила влияния способа введения препарата h^2_{A2} составила 23,76% ($P=0,029$).

Результаты морфометрических данных по выраженности процесса стенозирования трахеи в течение послеоперационных тридцати суток в серии экспериментов с применением FK-506 показали (таблица 2), что как введение коммерческой формы этого селективно действующего иммуносупрессанта (группа №3, $47,42 \pm 2,43$), так и его пролонгированной формы (группа №4, $27,97 \pm 3,49$) оказывает выраженный превентивный эффект на процесс раннего стенозирования аллотрансплантата по сравнению с контрольными группами №1 и №2 ($P < 0,01$). Установлено, что ежедневное введение коммерческой формы иммуносупрессанта (в данном примере FK-506) является мощным фактором (сила влияния фактора $h^2_{A1} = 53,72\%$, при сравнении групп №2 и №3 $P < 0,001$) предупреждающим раннее стенозирование трансплантата. Данными дисперсионного факторного анализа (сравнение групп №3 и №4,) четко подтверждено влияние способа введения и формы иммуносупрессанта на указанный показатель, так как сила влияния h^2_{A2} способа введения и формы препарата была ещё более выраженной, чем в предыдущей серии и составила 53,69% ($P=0,000235$).

Следовательно, результаты, полученные в двух сериях эксперимента, подтверждают выраженное превентивное действие разработанного способа пересадки трахеи на процесс стенозирования аллотрансплантата при однократном введении в аутоальник как микрокапсулированной формы циклоспорина А так и FK-506, причем превентивный эффект при введении равных доз коммерческой и пролонгированной форм иммуносупрессантов более выражен в последнем случае, несмотря на однократность введения препаратов.

Таблица 1

Выраженность стенозирования аллотрансплантата трахеи с
0 по 30 послеоперационный день при введении циклоспорина А

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ	№ групп	% стенозирования аллотрансплантата	P- достоверность различия к группам указанным в скобках
Аллотрансплантация без терапии (контроль)	1	$64,98 \pm 3,17$	$P < 0,01$ (3,4)
Аллотрансплантация с фиксацией аутоальника без терапии	2	$63,50 \pm 2,13$	$P < 0,01$ (3,4)
Аллотрансплантация с фиксацией аутоальника с послеоперационным внутримышечным введением коммерческого циклоспорина А в дозе 15 мг/кг/сут x 10 сут	3	$45,51 \pm 4,15$	$P < 0,01$ (1,2,4)
Аллотрансплантация с фиксацией аутоальника и введением в альник пролонгированной формы циклоспорина А в дозе 150 мг/кг	4	$33,50 \pm 2,92$	$P < 0,01$ (1,2,3)

Выраженность стенозирования аллотрансплантата трахеи с 0 по 30 послеоперационный день при введении FK-506

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ	№ групп	% стенозирования аллотрансплантата	P- достоверность различия к группам указанным в скобках
Аллотрансплантация без терапии (контроль)	1	64,98 ± 3,17	P < 0,01 (3,4)
Аллотрансплантация с фиксацией аутосальника без терапии	2	63,50 ± 2,13	P < 0,01 (3,4)
Аллотрансплантация с фиксацией аутосальника с послеоперационным внутримышечным введением коммерческого FK-506 в дозе 1,5 мг/кг/сут x 20 сут.	3	47,42 ± 2,43	P < 0,01 (1,2,4)
Аллотрансплантация с фиксацией аутосальника и введением в сальник пролонгированной формы FK-506 в дозе 30 мг/кг	4	27,97 ± 3,49	P < 0,01 (1,2,3)

Очевидно также, что разработанный способ позволяет одновременно использовать оментопексию как надежный и относительно простой способ предупреждения развития недостаточности анастомозов трансплантата и трахеи реципиента, восстановления кровоснабжения трансплантата[10,16], а также избежать длительного системного введения иммуносупрессантов и цитостатиков, таких как Циклоспорин А и/или азатиоприн, метилпреднизолон, которые оказывают негативное воздействие на общую резистентность организма и провоцирует развитие инфекционных осложнений[5], вызывают нарушения функций выделительных систем (почки, печень) и других систем организма[9,12].

Выводы

1. Разработана в эксперименте новая техника операции пересадки трахеи отличающаяся от существующих тем, что при проведении этапа оментопексии к аллотрансплантату трахеи в прядь большого сальника вводят пролонгированные формы лекарственных препаратов (микрокапсулы, микросферы и т.д.).

2. Предложенный способ обладает существенными преимуществами, поскольку позволяет одновременно использовать прядь аутосальника и как источник реваскуляризации аллотрансплантата, и как депо лекарственных препаратов, целенаправленно транспортируемых кровотоком сальника к трансплантату.

3. Однократное введение пролонгированных форм иммуносупрессивных препаратов селективного действия циклоспорина А и FK-506 при данном способе аллотрансплантации позволяет избежать реакции раннего отторжения, причем депонирование микрокапсулированной формы оказывает более эффективное воздействие по сравнению с системным введением равных доз коммерческих форм обоих иммуносупрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авилова О.М., Багиров М.М., Демин Н.И. // Клин. хир. 1985. №11. С.72-74.
2. Амиров Ф.Ф., Фурманов Ю.А., Симонов А.А. Аллопластика трахеи и бронхов. Ташкент: Мед., 1973.- 155 с.

3. Вагнер Е.А., Хохлова Р.Н., Фирсов В.Д. и др. // Грудная хирургия. 1980. №3. С.61-65.
4. Копытов Л.Ф. Хирургические аспекты трансплантации трахеи в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 1980. 14 с.
5. Королев А.В. Аллотрансплантация трахеи в эксперименте: Автореф. дис. ... к.м.н., Москва, 1990.
6. Перельман М.И., Бирюков Ю.В., Королева Н. и др. Протезирование трахеи: Науч. обзор. М., 1988. Вып. 6. - 56 с. (Обзорн. информация / ВНИИМИ. Медицина и здравоохранение. Серия: Хирургия).
7. Перельман М.И., Левашов Ю.Н. // Грудн. хирургия., 1987. №1. С.80-82.
8. Этерия Г.П. Пластические операции на трахее и бронхах. - Тбилиси, 1986. 255 с.
9. Ballardie F.W., Winearls G.G., Williams G. // Lancet, 1984. №8403. P.638-639.
10. Davreux C.J., Chu N.H., Waddell T.K., et al. // Ann. Thorac. Surg., 1993. V.55, №1. P.131-134.
11. Grillo H.C., Lannini P., Michelassi F. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1986. V. 91, № 3. P. 322-328.
12. Kovithavongs T., Boake R., Lakey. et al. // Transplant proc., 1984. V.16, №4. P.1083-1085.
13. Levashov Y.N., Yablonsky P.K., Cherny S.N., Orlov S.V., Shafirovsky B.B., Kuznetsov I.M. // Eur. J. Cardiothorac. Surg., 1993. - V.7, № 7. P. 383-386.
14. Panko S.V., Sachek M.M., Antipov Y.G. // J. Clinical Immunology and Immunopathology. V.76, Part.2. P.97.
15. Sesterhenn K., Rose K.G. // Laryng. Rhinol. - 1977. V.56, № 3. P. 643-649.
16. Smith D.E., Waddell T.K., DeCampos K.N. et al. // Ann. Thorac. Surg., 1994. V.57, №3. P.652-656.
1. Spinazolla A., Craziano J., Neville W. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1969. V. 58, №1. P. 1-13.

Поступила 15.08.96 г

METHOD TRANSPLANTATION OF TRACHEAL ALLOGRAFTS WITH TARGETING-DRUG OF IMMUNOSUPPRESSANTS

S.V. Panko, A.S. Karpitzky, V.V. Anichkin, I.N. Grishin, A.V. Sanin and A.A. Lizikov

The new Method of trachea transplantation in experiments on rat, included wrapping of orthotopic allogenic tracheal grafts in own omentum and injection intraomentum liposheres with cyclosporin A or FK-506, was developed. In results was founded that this method of trachea transplantation with the targeting-drug of both immunosuppressants may be used for prolonged inhibition of acute rejection of the allografts.